

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



***CAPACIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL PARA
PREDECIR LA PRESENCIA DE ACTIVIDAD
ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL***

TESIS DOCTORAL

VANESA JUSUÉ IRURITA

Madrid, 2017



El trabajo titulado “Capacidad de la calprotectina fecal para predecir la presencia de actividad endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por VANESA JUSUÉ IRURITA bajo la dirección de la Dra. María Chaparro Sánchez, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Opta al grado de Doctor

VANESA JUSUÉ IRURITA

VºBº La Directora

Fdo.: Dra. María Chaparro Sánchez

VºBº El Director

Fdo.: Dr. Javier Pérez Gisbert

A las personas más importantes de mi vida.

Mis padres, mi hermana y Daniel.

Gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis. Su capacidad de trabajo es un ejemplo a seguir. Siempre estaré agradecida por su paciencia y su confianza en mí. Ha sido un privilegio poder trabajar con ellos.

A mis maestros, compañeros y, ante todo, amigos del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa. Junto a ellos no sólo he aprendido una profesión, también me han ayudado a convertirme en mejor persona.

A mi madre, mi padre y mi hermana. Si he llegado hasta aquí ha sido gracias a su apoyo, su esfuerzo y su amor incondicional.

Y, especialmente, a Daniel. Sin él nada de esto hubiera sido posible. Esta tesis es también suya.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico que suele presentar un curso intermitente, alternando periodos de actividad en forma de brotes, habitualmente impredecibles. Para la valoración de la actividad en la EII se realiza una combinación de síntomas, hallazgos analíticos y endoscópicos. La endoscopia constituye el patrón oro, pero la realización de colonoscopias de forma repetida no es factible, debido a los costes y a los potenciales efectos secundarios. Por ello es necesario el estudio de otros marcadores inflamatorios, como la calprotectina fecal, que posee una mayor especificidad para el diagnóstico de la inflamación intestinal que los marcadores séricos, tan frecuentemente utilizados. Una de las aplicaciones más prometedoras de la calprotectina fecal es la predicción de las lesiones endoscópicas en la EII.

El objetivo del presente estudio fue analizar la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la presencia de actividad endoscópica en pacientes con EII.

Con este fin, se incluyeron 100 pacientes diagnosticados de EII, a los que se les había solicitado una colonoscopia por práctica clínica. Se compararon los resultados de la actividad endoscópica con los niveles de calprotectina en una muestra de heces de los pacientes con EII recogida unos días antes de la endoscopia. La cuantificación de los niveles de calprotectina se realizó mediante dos mediciones, una de rango bajo y otra de rango alto.

La concentración de la calprotectina fecal fue significativamente más alta en los pacientes con actividad endoscópica, de forma más notable en la colitis ulcerosa (CU) que en la enfermedad de Crohn (EC). Dentro de los pacientes con EC, la calprotectina mostró una mayor exactitud para la evaluación de la actividad endoscópica en el fenotipo inflamatorio.

Los mejores puntos de corte para la detección de actividad endoscópica en los pacientes con CU fueron de 50 µg/g para la calprotectina de rango bajo (sensibilidad 85%, especificidad 79%, valor predictivo positivo (VPP) 92% y valor predictivo negativo (VPN) 75%) y de 102 µg/g para la de rango alto (sensibilidad 85%, especificidad 79%, VPP 88% y VPN 74%). En los pacientes con EC, los mejores puntos de corte fueron de 54 µg/g para la de bajo rango (sensibilidad 71%, especificidad 63%, VPP 65% y VPN 69%) y de 122 µg/g para la de rango alto (sensibilidad 71%, especificidad 75%, VPP 68% y VPN 74%).

A la luz de nuestros resultados, podemos concluir que la calprotectina fecal es un marcador fiable y que posee una elevada precisión para predecir la actividad endoscópica en los pacientes con EII. Su fiabilidad es mayor en la CU que en la EC, y en el fenotipo inflamatorio en comparación con los otros fenotipos (estenosante y fistulizante). Así mismo, muestra una mayor capacidad predictora que la de otros marcadores séricos estudiados (proteína C reactiva (PCR), plaquetas, leucocitos y albúmina). Además, los niveles de calprotectina nos permitieron estratificar la gravedad de la actividad endoscópica de la EII.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABC: área bajo la curva

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anti-TNF: anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral

ASCA: anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CU: colitis ulcerosa

DE: desviación estándar

E: especificidad

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

ICH: International Conference on Harmonisation

PC: punto de corte

PCR: proteína C reactiva

ROC: receiver operating characteristic curve

S: sensibilidad

SES-CD: Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	16
II. OBJETIVOS.....	26
1. Objetivo primario.....	27
2. Objetivos secundarios.....	27
III. MÉTODOS.....	28
1. Criterios de inclusión.....	29
2. Criterios de exclusión.....	29
3. Estimación de la actividad endoscópica.....	30
4. Recogida de variables.....	33
5. Recogida de muestras.....	33
6. Medición de los niveles de calprotectina fecal.....	33
7. Análisis estadístico.....	35
8. Aspectos éticos.....	37
IV. RESULTADOS.....	38
1. Características de la población de estudio.....	39
2. Concentración de calprotectina fecal con la medición de rango bajo y alto en función de la actividad endoscópica.....	41
3. Concentración de calprotectina fecal en función de la localización de la actividad endoscópica.....	43
4. Concentración de calprotectina fecal en función del fenotipo de la EC.....	46
5. Concentración de calprotectina fecal en función de la gravedad de la actividad endoscópica.....	48

6.	Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para determinar la presencia de actividad endoscópica.....	52
7.	Correlación entre la medición de la calprotectina de rango bajo y alto.....	54
V.	DISCUSIÓN.....	55
VI.	CONCLUSIONES.....	65
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	67
VIII.	ANEXOS.....	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Subíndice endoscópico de Mayo para la CU.....	30
Tabla 2. Índice de SES-CD para la EC.....	31
Tabla 3. Índice de Rutgeerts para la recurrencia postquirúrgica para la EC.....	32
Tabla 4. Exactitud diagnóstica en función del resultado del área bajo la curva ROC según Kleinbaum.....	36
Tabla 5. Valores de los diferentes marcadores biológicos estudiados.....	40
Tabla 6. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la EII.....	52
Tabla 7. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la CU.....	53
Tabla 8. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la EC.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la actividad endoscópica.....	41
Figura 2. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la actividad endoscópica.....	42
Figura 3. Mediana de los valores de calprotectina fecal según la localización de la actividad endoscópica de la CU.....	43
Figura 4. Mediana de los valores de calprotectina fecal en función la actividad endoscópica según la localización de la EC.....	44

Figura 5. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo en función la actividad endoscópica según el fenotipo de la EC.....	46
Figura 6. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto en función la actividad endoscópica según el fenotipo de la EC.....	47
Figura 7. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la gravedad de la actividad endoscópica de la CU.....	48
Figura 8. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la gravedad de la actividad endoscópica de la CU.....	49
Figura 9. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la gravedad de la actividad endoscópica de la EC.....	50
Figura 10. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la gravedad de la actividad endoscópica de la EC.....	51
Figura 11. Correlación entre los valores de la calprotectina de rango bajo y alto.....	54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado.....	75
--	----

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico que se caracteriza por la existencia de actividad inflamatoria en la mucosa del tracto digestivo. Dentro de esta enfermedad se diferencian dos entidades fundamentalmente: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La EII suele presentar un curso intermitente, alternando periodos de actividad en forma de brotes, habitualmente impredecibles, con otros de remisión.

Para la valoración de la actividad inflamatoria en la EII se utilizan diversos marcadores directos, como los endoscópicos, e indirectos, como los marcadores séricos y fecales^{1, 2}. En primer lugar, se encuentra la endoscopia, que es el patrón oro para la detección y cuantificación de la inflamación intestinal, pues se correlaciona con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad^{3, 4}. El principal inconveniente de la endoscopia es que obliga al paciente a someterse a una prueba invasiva con un elevado coste, con un riesgo no desdeñable de complicaciones y que precisa de personal cualificado para realizarla. Por otro lado, existen índices clínicos, que con frecuencia no se correlacionan ni con la actividad inflamatoria real ni tampoco con los índices endoscópicos⁵⁻⁷. Es por esto que ha surgido interés por el empleo de marcadores biológicos, séricos y fecales⁸.

Los marcadores séricos como por ejemplo la velocidad de sedimentación globular (VSG), la PCR, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y el orosomucoide, entre otros, resultan poco específicos, porque se alteran también en procesos inflamatorios extradigestivos^{9, 10}. En el caso de la PCR, de uso tan frecuente en la práctica clínica habitual, se ha observado que su sensibilidad en la EII es limitada, ya que hasta el 50% de los pacientes con CU activa y el 25% de los pacientes con EC con actividad endoscópica presentan niveles normales de PCR^{11, 12}. Además, la especificidad de la PCR es baja, particularmente en

aquellos pacientes con enfermedades infecciosas, reumatológicas o autoinmunes¹³. Sin embargo, los marcadores fecales como la calprotectina y la lactoferrina, poseen una mayor especificidad para la inflamación digestiva, por lo que manifiestan una mayor exactitud que las determinaciones plasmáticas para la valoración de la actividad inflamatoria de la EII¹⁴⁻¹⁷.

La calprotectina es una glicoproteína de 36 kDa de la familia de las lipocalinas que transporta moléculas hidrofóbicas¹⁴. Esta proteína se encuentra en el citoplasma de las células implicadas en el proceso inflamatorio, como son los neutrófilos (representando el 60% de las proteínas de su citosol), los monocitos y los macrófagos activados^{12, 18-23}. La existencia de inflamación se acompaña de migración de estas células a la luz intestinal; por consiguiente, la concentración de la calprotectina en las heces es directamente proporcional al número de neutrófilos en la luz intestinal^{12, 24}.

La principal ventaja de este marcador fecal es que tiene una mayor especificidad y sensibilidad para detectar la presencia de inflamación en la mucosa digestiva que los marcadores serológicos^{21, 24, 25}. Además la calprotectina fecal podría ser capaz de cuantificar la inflamación de la mucosa intestinal de forma precoz, a un nivel aún insuficiente para dar lugar a una elevación de los marcadores serológicos^{21, 26}. También cabe destacar que es necesaria tan sólo una pequeña cantidad de heces para su cuantificación y que la concentración de la calprotectina se mantiene estable en las heces porque muestra resistencia a la degradación por las bacterias del colon, lo que permite su medición en muestras fecales refrigeradas hasta siete días después de su recogida^{14, 19, 20, 27}.

En estudios previos, se había descrito una buena reproducibilidad de la calprotectina fecal, observándose una aceptablemente baja variabilidad en los

resultados obtenidos en muestras consecutivas de menos del 5% en adultos y menos del 10% en niños^{28, 29}. Debido a esta variabilidad, en la práctica clínica, ante resultados dudosos, se sugiere repetir el test de la calprotectina. En algunos trabajos realizados sobre este tema, se incide en la importancia de tener en cuenta unas determinadas normas en la recogida, almacenamiento y procesamiento de las muestras fecales para disminuir la variabilidad de los valores de calprotectina. Algunas de las pautas que se han sugerido son, por ejemplo, medir los niveles de calprotectina en la primera deposición del día y no mantener la muestra más de tres días a temperatura ambiente ni más de una semana refrigeradas previo a su procesamiento³⁰. Sin embargo, un estudio reciente no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de calprotectina de muestras de días consecutivos y de muestras diferentes de un mismo día³¹.

No obstante, existen otras circunstancias que pueden causar un aumento del número de neutrófilos en la luz intestinal que podrían dar lugar a una concentración elevada de calprotectina en las heces, por lo que este marcador no es específico de la EII. Por ejemplo, se puede observar un aumento de los neutrófilos en la luz intestinal en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en la presencia de sangrado gastrointestinal, en las neoplasias e infecciones intestinales, en la esofagitis eosinofílica, en la colitis microscópica, en la existencia de úlceras pépticas, en la diverticulitis y en la enfermedad celiaca, entre otras^{16, 32-39}. En relación con la enfermedad celiaca, se ha objetivado que los pacientes que no realizan una dieta exenta de gluten presentan concentraciones de calprotectina fecal significativamente superiores a aquellos que sí la siguen⁴⁰. Sin embargo, se ha observado que los niveles de calprotectina fecal en los pacientes con EII activa son significativamente más elevados que en estas patologías anteriormente mencionadas⁴¹.

En los últimos años se han estudiado diversas utilidades clínicas de la calprotectina fecal en el diagnóstico y la monitorización de la EII. Entre las aplicaciones más prometedoras destacan la capacidad de la calprotectina para la discriminación entre EII y trastornos intestinales funcionales, la predicción de la localización de la EII y la posibilidad de predecir la necesidad de colectomía en pacientes con CU. Así mismo, se ha valorado la correlación de los valores de la calprotectina fecal con la respuesta al tratamiento, con la predicción de la recidiva, de la recurrencia postquirúrgica y la monitorización de la actividad⁴¹.

En relación al diagnóstico diferencial entre patología funcional y EII, destaca un metanálisis en el que se incluyeron 6 estudios con 670 pacientes adultos y 7 con 371 pacientes pediátricos en los que se sospechaba EII¹⁶. Se comparó la capacidad de la calprotectina fecal para discriminar entre EII y patología funcional intestinal con la endoscopia, obteniéndose en los pacientes adultos una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96%. En los pacientes pediátricos la sensibilidad y la especificidad de la calprotectina fecal fueron del 92% y del 76%, respectivamente. A la vista de estos resultados, con el uso de la calprotectina fecal se podría reducir la realización de técnicas endoscópicas para el diagnóstico diferencial entre EII y patología funcional hasta en un 67% en adultos y en un 35% en niños. Los autores concluyeron que la calprotectina fecal podría ser una herramienta útil para la identificación de aquellos pacientes con una mayor sospecha de EII, y por lo tanto, indicación de estudio endoscópico.

En cuanto a la relación de la calprotectina fecal con el tipo y la localización de la EII, existe discusión sobre las diferencias de especificidad y sensibilidad de este marcador entre pacientes con CU y con EC. La mayoría de los estudios refieren una mayor fiabilidad en la CU que en la EC, sugiriendo que la calprotectina tiene una mayor

exactitud diagnóstica cuando la enfermedad se localiza en el colon^{34, 41-48}. Sin embargo, otros autores no han demostrado diferencias significativas en la capacidad diagnóstica de la calprotectina entre los pacientes con CU y EC^{49, 50}.

En relación con la capacidad de la calprotectina para predecir lesiones en el intestino delgado en la EC, un estudio reciente investigó la correlación de la calprotectina fecal con la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de EC y en los que la gastroscopia y la ileocolonoscopía habían resultado negativas. En este estudio, se observó que ninguno de los pacientes con niveles de calprotectina normales mostraban actividad en la cápsula endoscópica y, por otro lado, el 50% de los pacientes con unos niveles de calprotectina mayores de 200 µg/g tenían lesiones compatibles con EC en la cápsula⁵¹. Por todo ello, los autores defienden la utilidad de la calprotectina fecal previa a la realización de un estudio con cápsula endoscópica para seleccionar a aquellos pacientes con alta sospecha de presentar actividad de la EC en el intestino delgado⁵¹.

Existen escasos estudios que hayan investigado la posible utilidad de la calprotectina fecal según el patrón fenotípico de la EC. Sin embargo, parece que con la estratificación por subtipos de estos pacientes se aumentaría la precisión de la calprotectina, aunque se requieren más estudios para resolver esta cuestión^{1, 34, 49}.

En esta misma línea de investigación sobre las posibles aplicaciones de la calprotectina fecal, se ha analizado su utilidad en la predicción de la necesidad de colectomía y la respuesta al tratamiento en los pacientes con EII. En un estudio con 90 pacientes con CU se demostró que concentraciones muy elevadas de calprotectina en las heces de pacientes hospitalizados por un brote grave de CU se relacionaban con un riesgo elevado de colectomía en un plazo de 13 meses⁵².

En lo referente a la respuesta al tratamiento, fundamentalmente existen estudios que evalúan a pacientes en tratamiento con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Se ha descrito que la calprotectina fecal se normaliza en aquellos pacientes con EII que alcanzan la remisión con estos fármacos, y que sin embargo, en aquellos que no responden al tratamiento, la concentración de calprotectina se mantiene elevada^{44, 53, 54}. Parece, además, que la calprotectina podría ser un marcador más preciso que otros más frecuentemente utilizados en la práctica clínica habitual, como la PCR o los índices clínicos, para predecir la respuesta al tratamiento, ya que se correlaciona mejor con la actividad endoscópica en los pacientes en tratamiento con anti-TNF⁵⁴⁻⁵⁷. En publicaciones como la de De Vos et al, se sugiere que la capacidad de la calprotectina para pronosticar la respuesta a estos fármacos es superior en las primeras semanas, por lo que podría tener una aplicación práctica interesante en la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento⁵³.

En relación a la utilización de la calprotectina como predictor de recidiva en los pacientes con EII, cabe destacar un metanálisis de Mao et al. que incluyó un total de 672 pacientes con EII de 6 estudios diferentes⁴⁵. Los resultados de sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva fueron del 78% y del 73%, respectivamente. Esta capacidad para pronosticar la recidiva fue similar en pacientes con CU y EC, aunque en los pacientes con EC la calprotectina fecal parecía ser más precisa en la enfermedad de localización ileocólica y cólica.

Aunque no se conoce claramente la precisión temporal de la calprotectina para la predicción de la aparición de la clínica, existe evidencia de una mejor correlación de valores altos de calprotectina fecal con las recidivas en los tres primeros meses tras su determinación^{21, 58}. En un estudio reciente, se observó que en pacientes con CU en remisión y niveles aumentados de calprotectina fecal, un aumento en la dosis de

mesalazina oral reducía las concentraciones fecales de calprotectina, lo que posteriormente se asoció con una tasa más baja de recidivas a corto plazo⁵⁹.

También se ha analizado la utilidad de los marcadores fecales en la predicción de la recurrencia postquirúrgica de los pacientes con EII. En un estudio con 29 pacientes con EC en los que se había realizado una resección ileocólica, se observó que los niveles de calprotectina fecal se correlacionaron más estrechamente con los índices de actividad endoscópica que otros marcadores de la inflamación como la PCR, los leucocitos o las plaquetas⁶⁰.

Por otro lado, una de las aplicaciones más prometedoras y menos estudiadas hasta el momento es la capacidad de la calprotectina fecal para la evaluación de las lesiones endoscópicas en la EII. La valoración de la actividad de la EII habitualmente se realiza basándose en una combinación de síntomas, hallazgos analíticos y endoscópicos. Sin embargo, a menudo existe una escasa correlación entre estos parámetros¹⁹. Aunque clásicamente el propósito del tratamiento de mantenimiento de la EII ha sido la remisión clínica, numerosos estudios recientes han demostrado que los hallazgos endoscópicos son los que mejor predicen la evolución y el pronóstico del paciente; siendo la curación de la mucosa, definida como la ausencia de úlceras y erosiones en la endoscopia, el objetivo más relevante en la práctica clínica⁶¹⁻⁶³.

En estudios previos se ha evidenciado que la remisión clínica no siempre es sinónimo de remisión endoscópica, ya que en la CU la remisión clínica coincide con la desaparición de lesiones endoscópicas en un 50% de los casos y en la EC en tan sólo un 10%^{19, 64, 65}. Sin embargo, la realización sistemática de esta exploración para la confirmación de la curación no es factible, debido a los costes y a los potenciales efectos secundarios.

Publicaciones anteriores en relación a este tema han evidenciado una buena correlación entre niveles elevados de calprotectina fecal con la presencia de lesiones endoscópicas e histológicas en pacientes con EII, siendo la cuantificación fecal de este marcador una técnica más barata, sencilla y segura que la endoscopia^{1, 7, 41, 46-48, 66-70}. No obstante, todavía son pocos los estudios en los que se tome la actividad endoscópica como patrón oro para la valoración de la actividad de la EII al estudiar la precisión de la calprotectina como marcador indirecto de la inflamación intestinal.

Algunos de estos autores anteriormente mencionados han estudiado la posible correlación entre diferentes marcadores indirectos de la inflamación (séricos, fecales y clínicos) y la lesión endoscópica, estableciendo que la calprotectina fecal era el único marcador de la inflamación que discriminaba de forma fiable no sólo la existencia de actividad endoscópica, sino también los diferentes grados de actividad (leve, moderada, grave)^{7, 46, 67}. Este es un aspecto muy interesante, ya que el beneficio potencial de los marcadores fecales sería evitar la realización de endoscopias para la estimación de la actividad de la EII.

Uno de los aspectos más relevantes a tener en cuenta para la utilización de la calprotectina en la práctica clínica habitual es el económico. En un estudio reciente de coste-efectividad se comparó el impacto económico de la medición de la calprotectina fecal previa a la realización de la endoscopia en aquellos pacientes con sospecha de EII⁷¹. Los autores concluyeron que la realización de un test de calprotectina fecal en pacientes adultos con sospecha de EII antes de la endoscopia resulta una estrategia coste-efectiva, ahorrándose unos 300\$ por paciente en aquellos con una probabilidad pretest de presentar EII $\leq 75\%$. En el caso de utilizar la calprotectina fecal como cribado de EII previa a la endoscopia, los autores recomiendan un punto de corte de 50

µg/g, ya que con este valor se incrementa la precisión diagnóstica sin un aumento sustancial de los costes.

Existen todavía muchos puntos de controversia en relación con la calprotectina. En primer lugar, no hay un punto de corte establecido para definir la normalidad en la concentración fecal de este marcador ni para predecir la existencia de actividad inflamatoria. Cabe destacar que la mayoría de estudios realizados sobre la utilidad de la calprotectina se han realizado con un número reducido de pacientes y con gran heterogeneidad en las muestras, sin tomar en la mayoría de los casos la actividad endoscópica como referencia en la valoración de la inflamación intestinal. Además, existe discusión sobre las diferencias de especificidad y sensibilidad de la calprotectina entre pacientes con CU y con EC, y entre distintas localizaciones (ileal vs. cólica en la EC).

II. OBJETIVOS

1. Objetivo primario:

Analizar la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la presencia de actividad endoscópica en pacientes con EII.

2. Objetivos secundarios:

a) Evaluar la precisión de la calprotectina fecal según la localización de la actividad endoscópica en los pacientes con EII.

b) Conocer la fiabilidad de la calprotectina fecal para predecir la actividad endoscópica según el fenotipo en los pacientes con EC.

c) Estudiar la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la gravedad de la actividad endoscópica en los pacientes con EII.

d) Calcular la exactitud diagnóstica de los diferentes puntos de corte de los diferentes marcadores biológicos y de la calprotectina para el diagnóstico de la actividad endoscópica en la EII.

e) Valorar la correlación entre la calprotectina de rango bajo y alto.

III. MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y prospectivo que analizó a pacientes con EII (EC y CU) que fueran a realizarse una colonoscopia por práctica clínica.

1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio de forma consecutiva pacientes que se encontraban en seguimiento en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario de La Princesa que cumplían los siguientes requisitos:

- a. Edad mayor de 18 años
- b. Diagnóstico previo de EII (CU o EC)
- c. Pacientes con indicación de colonoscopia según práctica clínica

2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- a. Consumo crónico de AINE (al menos una dosis semanal)
- b. Colostomía o ileostomía
- c. Pacientes con antecedentes de EC con afectación ileal en los que no se hubiera realizado ileocolonoscopia
- d. Enfermedad grave cardiopulmonar, hepática, VIH, VHC, VHB, cáncer colorrectal o infección gastrointestinal activa

3. Estimación de actividad endoscópica

El estudio endoscópico se realizó por un único endoscopista experto en EII que desconocía los resultados de la medición de la calprotectina fecal, los cuales se realizaron a posteriori por otro investigador diferente, que desconocía los resultados de la endoscopia. Se calculó la actividad endoscópica mediante el subíndice endoscópico de Mayo (Tabla 1) para la CU, el índice Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD) (Tabla 2) para la EC y el de Rutgeerts (modificado por Domenech) (Tabla 3) para valorar la recurrencia postquirúrgica en el neóleon en pacientes con EC⁷²⁻⁷⁵. En el caso de pacientes diagnosticados de EC con afectación ileal, fue obligatoria la realización de ileocolonoscopia para poder ser incluidos en el estudio.

Tabla 1. Subíndice endoscópico de Mayo para la CU

Aspecto de la mucosa	□ 0	□ 1	□ 2	□ 3
	Normal	Afectación leve	Afectación moderada	Afectación intensa

Normal: patrón vascular intacto sin friabilidad ni granulación.

Afectación leve: eritema, reducción del patrón vascular o granulación mínima.

Afectación moderada: eritema pronunciado, granulación, friabilidad, patrón vascular ausente, hemorragia con traumatismo mínimo, ausencia de úlceras.

Afectación intensa: úlceras, hemorragia espontánea.

Tabla 2. Índice de SES-CD para la EC

	Íleon	Colon derecho	Colon transverso	Colon izquierdo	Recto	Ano
Presencia y tamaño de las úlceras (0-3)						
Extensión de la superficie ulcerada (0-3)						
Presencia y tipo de estenosis (0-3)						
PUNTUACIÓN TOTAL SES-CD						

Curación de la mucosa = 0 puntos

Afectación leve < 5 puntos

Afectación moderada 5-15 puntos

Afectación grave > 15 puntos

	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras	No	Aftas (diámetro 0,1- 0,5 cm)	Úlceras grandes (diámetro 0,5-2 cm)	Úlceras muy grandes (diámetro > 2 cm)
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Segmento sin afectación	<50%	50-75%	>75%
Estenosis	No	Simple, permite el paso	Múltiples, permite el paso	No permite el paso

Tabla 3. Índice de Rutgeerts para la recurrencia postquirúrgica para la EC

Puntos	Lesiones
i 0	No lesiones
i 1	< 5 aftas
i 2a	Lesiones confinadas a <1 cm de la anastomosis
i 2b	>5 aftas con mucosa normal entre las lesiones o lesiones salteadas de mayor tamaño
i 3	Ileítis difusa aftosa en mucosa inflamada
i 4	Inflamación difusa con úlceras, nódulos o estenosis

Recurrencia postquirúrgica \geq i 2b

Recurrencia postquirúrgica grave \geq i 3

4. Recogida de valores de variables

Además se recogieron los valores de diversos marcadores séricos (plaquetas, leucocitos, PCR y albúmina) presentes en analíticas próximas a la realización de la colonoscopia, con un plazo de tiempo de diferencia menor a tres meses, y que fueron solicitadas por práctica clínica habitual en el seguimiento de estos pacientes.

5. Recogida de las muestras

Se realizó la determinación de calprotectina en una muestra de heces recogida antes de comenzar con la preparación para la colonoscopia, en un periodo máximo de seis días antes de la realización de la prueba. El paciente aportó la muestra de heces el día de la realización de la colonoscopia y posteriormente se procedió a la congelación de la de la misma a -20°C.

6. Medición de los niveles de calprotectina fecal

Tanto la determinación como la interpretación de los resultados de la medición de la calprotectina fecal, se realizaron por un investigador que desconocía el resultado de la colonoscopia.

Para la cuantificación de la calprotectina se utilizó un kit de determinación rápida de calprotectina fecal llamado Quantum Blue® de Bühlmann. Se trata de un inmunoanálisis diseñado para la determinación cuantitativa de la concentración de calprotectina en heces. El análisis permite la determinación selectiva del antígeno de la

calprotectina mediante inmunoanálisis tipo sándwich. Un anticuerpo monoclonal conjugado con oro coloidal que se encuentra en la zona de dispensación de la muestra se libera en el sistema después de añadir la muestra de heces diluida. El complejo calprotectina/anticaprotectina oro coloidal se une al anticuerpo de captura monoclonal altamente específico para la calprotectina situado en la línea test (banda test) y la anticaprotectina oro coloidal libre se une al anticuerpo que recubre la línea control (banda control). Las intensidades de la señal en la línea test y la línea control se miden cuantitativamente mediante el lector Quantum Blue®.

El procedimiento requiere menos de 100 mg de heces, que se pueden conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C, hasta un máximo de seis días. La refrigeración de la muestra en un número mayor de días puede dar lugar a unos valores ligeramente aumentados de calprotectina debido a la degradación de los neutrófilos presentes en la muestra¹⁴.

Existen dos pruebas rápidas de Quantum Blue®, una de rango bajo y otra de rango alto. Teóricamente la de rango bajo sería útil para el diagnóstico diferencial entre enfermedad intestinal orgánica y funcional. Tiene un rango de medición entre 30 y 300 µg/g de calprotectina en heces. Para la cuantificación de la calprotectina fecal con el *kit* de rango bajo se utiliza una dilución 1/16. Se ha sugerido que la de rango alto sería más específica para el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados de EII y tiene un rango de 100 a 1800 µg/g. Para la medición de la prueba de rango alto se utiliza una dilución mayor, de 1/150, por lo que los rangos de normalidad de ambas pruebas son diferentes. A pesar de dichas recomendaciones para la utilización de los diferentes rangos para distintos propósitos, no existen puntos de corte claramente establecidos en los valores de la calprotectina fecal^{8, 76}.

7. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de si seguían o no una distribución normal. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias con sus intervalos de confianza del 95%.

Las variables cualitativas se compararon mediante el test de chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la *t* de Student o un test no paramétrico en el caso de variables que no siguieron una distribución normal. Para la cuantificación de la correlación de la calprotectina de rango alto y la de rango bajo se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se evaluó la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la calprotectina fecal para la detección de lesiones endoscópicas. El rendimiento global en el diagnóstico de la actividad endoscópica se calculó mediante la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC). El punto de corte óptimo se evaluó mediante el empleo de tablas de contingencia.

La interpretación de los resultados obtenidos al calcular las diferentes áreas bajo la curva ROC se realizó mediante la clasificación según Kleinbaum que se observa en la tabla 4⁷⁷.

Tabla 4. Exactitud diagnóstica en función del resultado del área bajo la curva ROC según Kleinbaum

Resultado del área bajo la curva ROC	Grado de exactitud diagnóstica
0,9 – 1,0	Excelente
0,8 – 0,9	Buena
0,7 – 0,8	Aceptable
0,6 – 0,7	Mala
0,5 – 0,6	Fracaso

8. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas especificadas en la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la legislación vigente, en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y la Orden SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

El estudio se llevó a cabo cumpliendo los requisitos del protocolo. Antes del inicio del estudio, el protocolo, la hoja de información al paciente sujeto y el consentimiento informado recibieron la aprobación/opinión favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El consentimiento informado de cada sujeto se obtuvo por escrito y fue otorgado libremente antes de su participación en el estudio. Antes de incluir al paciente en el presente estudio, el investigador informó debidamente al paciente. El paciente expresó su consentimiento después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.

El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo, en especial en lo que al consentimiento se refiere, se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre y a la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos.

IV. RESULTADOS

1. Características de la población a estudio

Se incluyeron 100 pacientes diagnosticados de EII, a los cuales se les había indicado la realización de una colonoscopia por práctica clínica. La media de edad de los pacientes fue de 47 años, 52 mujeres (52%) y 48 hombres (48%). La edad media al diagnóstico fue de 34 años, 48 (48%) tenían CU y 52 (52%) EC.

De los pacientes con CU, siete (14,6%) presentaban proctitis, 20 (41,7%) colitis izquierda y 21 (43,8%) pancolitis. En el análisis de la actividad endoscópica, utilizando el subíndice endoscópico de Mayo, se observó que 30 pacientes (62,5%) se encontraban en remisión y 18 (37,5%) tenían actividad. De estos 18 pacientes que presentaron actividad endoscópica, cinco (27,8%) presentaban actividad leve, seis (33,3%) moderada y siete (38,9%) mostraban actividad grave.

De los 52 pacientes con EC, dos (3,8%) fueron diagnosticados antes de los 16 años, 35 (67,3%) entre los 17 y los 40 años y en 15 casos (28,8%) el diagnóstico se realizó con más de 40 años. Cinco pacientes presentaban localización ileal (9,6%), nueve cólica (17,3%), 38 pacientes ileocólica (73,1%) y uno de ellos (1,9%) padecía de afectación del tracto gastrointestinal superior (gástrica). En lo referente al fenotipo de EC, 33 pacientes (63,5%) tenían afectación de tipo inflamatorio, siete (13,5%) estenosante y 12 (23%) fistulizante. Doce pacientes (23,5%) mostraban afectación perianal. La valoración de la actividad clínica se realizó mediante el índice SES-CD: 28 pacientes (53,8%) mostraban actividad y 24 (46,2%) no la tenían. Al clasificar los 28 pacientes con actividad endoscópica según la gravedad, obtuvimos 17 pacientes (60,7%) con actividad leve, 10 (35,7%) moderada y uno (3,6%) grave.

Del total de pacientes, 47 (47%) estaban en tratamiento con salicilatos, ocho (8%) con corticoides, 20 (20%) con azatioprina, cinco (5%) con mercaptopurina, cinco (5%)

con infliximab, 15 (15%) con adalimumab, un paciente (1%) con certolizumab, cuatro (4%) con metrotexate, dos (2%) con ustekinumab y seis pacientes (6%) no tenían ningún tratamiento para la EII.

En la tabla 5 se exponen la media, la mediana, el valor mínimo y máximo y la desviación estándar (DE) de los diferentes marcadores biológicos.

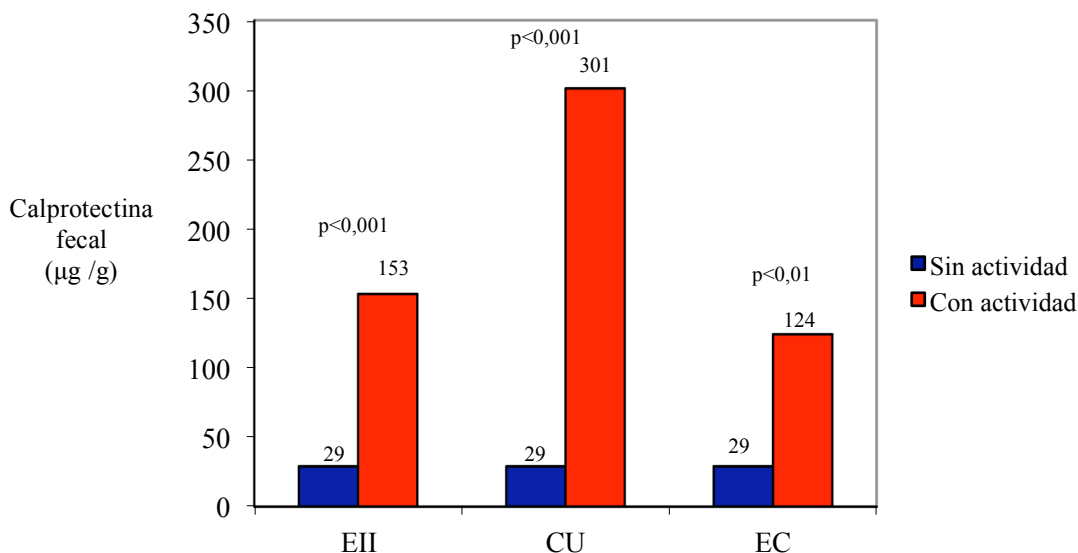
Tabla 5. Valores de los diferentes marcadores biológicos estudiados

	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	DE
Calprotectina rango bajo	29 µg/g	301 µg/g	51,5 µg/g	120 µg/g	111,7
Calprotectina rango alto	99 µg/g	1.552 µg/g	99 µg/g	344 µg/g	374,7
PCR	0 mg/dl	26,8 mg/dl	0,1 mg/dl	0,7 mg/dl	2,8
Plaquetas	137.000/ml	397.000/ml	250.000/ml	261.667/ml	61.686,9
Leucocitos	2.650/ml	10.500/ml	7.070/ml	8.818/ml	11.398,3
Albúmina	2,9 g/dl	5,9 g/dl	4,4 g/dl	4,4 g/dl	0,46

2. Concentración de calprotectina fecal con la medición de rango bajo y alto en función de la actividad endoscópica

En la figura expuesta a continuación se representa la mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo en función de la actividad endoscópica (Figura 1).

Figura 1. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la actividad endoscópica

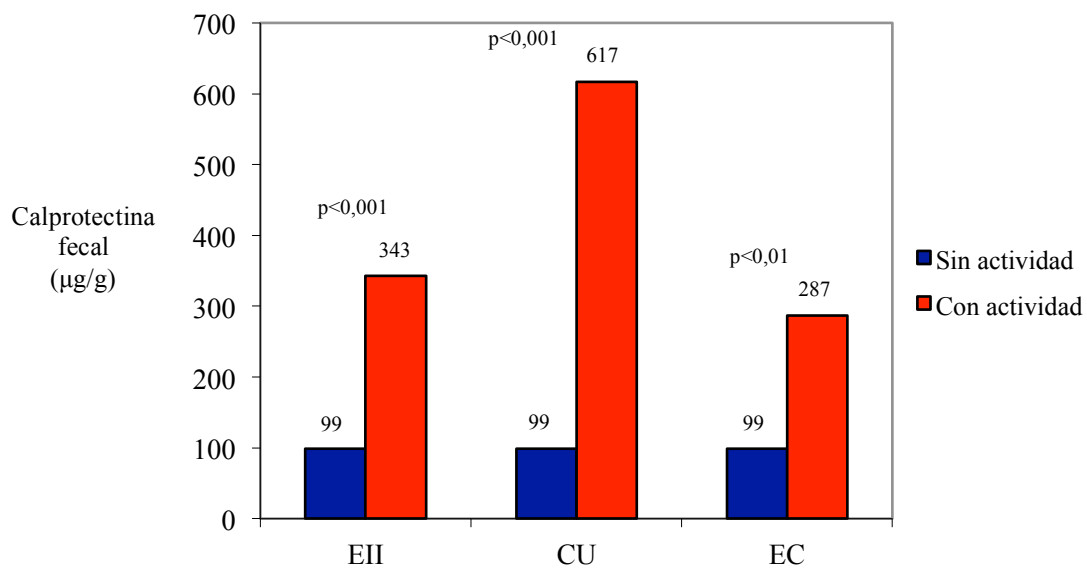


La mediana de la concentración de calprotectina de rango bajo en los pacientes con EII fue significativamente más alta en aquellos con lesiones endoscópicas ($29 \pm 39 \mu\text{g/g}$ vs. $153 \pm 246 \mu\text{g/g}$, $p<0,001$).

Al analizar por tipo de EII, tanto en el caso de la CU ($29 \pm 14 \mu\text{g/g}$ vs. $301 \pm 174 \mu\text{g/g}$, $p<0,001$) como en la EC ($29 \pm 59 \mu\text{g/g}$ vs. $124 \pm 268 \mu\text{g/g}$, $p<0,01$), la calprotectina resultó significativamente más elevada en los pacientes con actividad.

En la siguiente gráfica aparecen los resultados de comparar los valores de la calprotectina fecal de rango alto según la actividad endoscópica (Figura 2).

Figura 2. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la actividad endoscópica



Al igual que ocurría con la medición de rango bajo, con la de rango alto se observó que la concentración de calprotectina fue significativamente mayor en los pacientes con EII activa (99 ± 11 µg/g vs. 343 ± 726 µg/g, $p<0,001$).

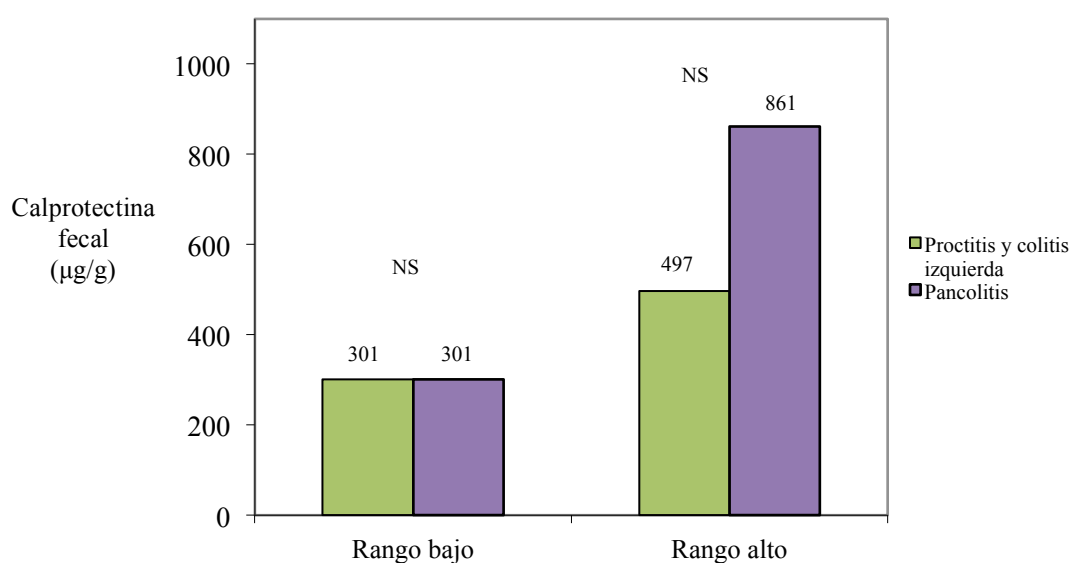
También se obtuvieron diferencias significativas en los pacientes con CU (99 ± 727 µg/g vs. 617 ± 801 µg/g, $p<0,001$) y con EC (99 ± 37 µg/g vs. 287 ± 607 µg/g, $p<0,01$).

3. Concentración de calprotectina fecal en función de la localización de la actividad endoscópica

Se analizaron los valores de calprotectina fecal según la localización de la actividad endoscópica en la CU (proctitis y colitis izquierda vs. pancolitis) y en la EC (ileal vs. cólica ± ileal).

Los resultados obtenidos al comparar los valores de la calprotectina fecal de rango bajo y alto en función de la localización de la actividad de la CU se pueden observar en la gráfica posterior (Figura 3).

Figura 3. Mediana de los valores de calprotectina fecal según la localización de la actividad endoscópica de la CU

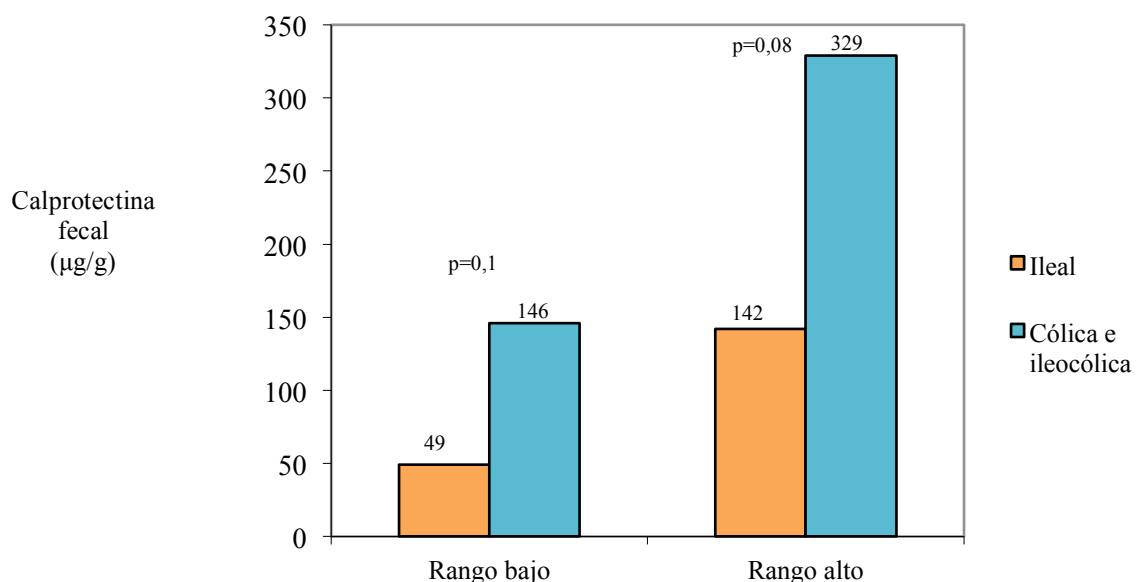


NS: diferencias no estadísticamente significativas

Se estudiaron las medianas de calprotectina de rango bajo y alto en 11 pacientes con proctitis y colitis izquierda y en 7 pacientes con pancolitis. No se evidenciaron diferencias significativas al comparar la colitis izquierda y la proctitis vs. la pancolitis con la calprotectina de rango bajo ($301 \pm 154 \mu\text{g/g}$ vs. $301 \pm 272 \mu\text{g/g}$). Sin embargo, aunque la calprotectina de rango alto de los pacientes con pancolitis fue más elevada que la de aquellos con proctitis y colitis izquierda, no se llegó a alcanzar la significación estadística ($497 \pm 1044 \mu\text{g/g}$ vs. $861 \pm 1019 \mu\text{g/g}$).

Los datos obtenidos al evaluar la calprotectina fecal de rango bajo y rango alto en función de la localización de la actividad de la EC se detallan en la gráfica que aparece a continuación (Figura 4).

Figura 4. Mediana de los valores de calprotectina fecal en función la actividad endoscópica según la localización de la EC



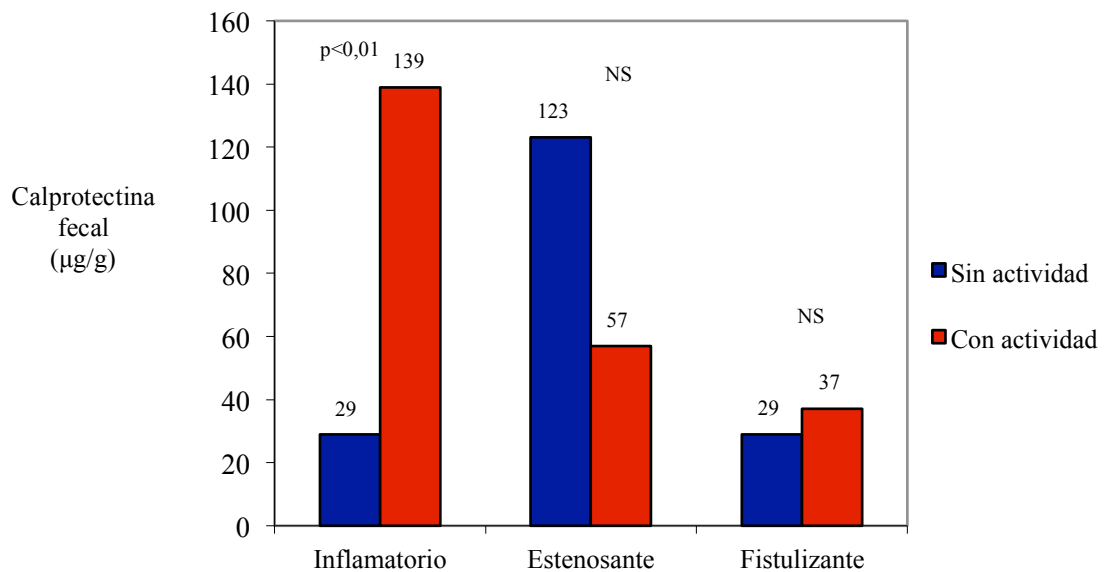
Al comparar las medianas de los valores de calprotectina fecal de rango bajo en 12 pacientes con actividad endoscópica exclusivamente ileal frente a 16 pacientes con actividad cólica con o sin afectación ileal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($49 \pm 272 \mu\text{g/g}$ vs. $146 \pm 272 \mu\text{g/g}$, $p=0,1$). En cambio, al realizar el cálculo con la calprotectina de rango alto, se alcanzaron diferencias cercanas a la significación estadística ($142 \pm 802 \mu\text{g/g}$ vs. $329 \pm 1453 \mu\text{g/g}$, $p=0,08$).

4. Concentración de calprotectina fecal en función del fenotipo de la EC

Se estudiaron los valores de calprotectina fecal según la actividad endoscópica en función del fenotipo de la EC (inflamatorio, estenosante y fistulizante).

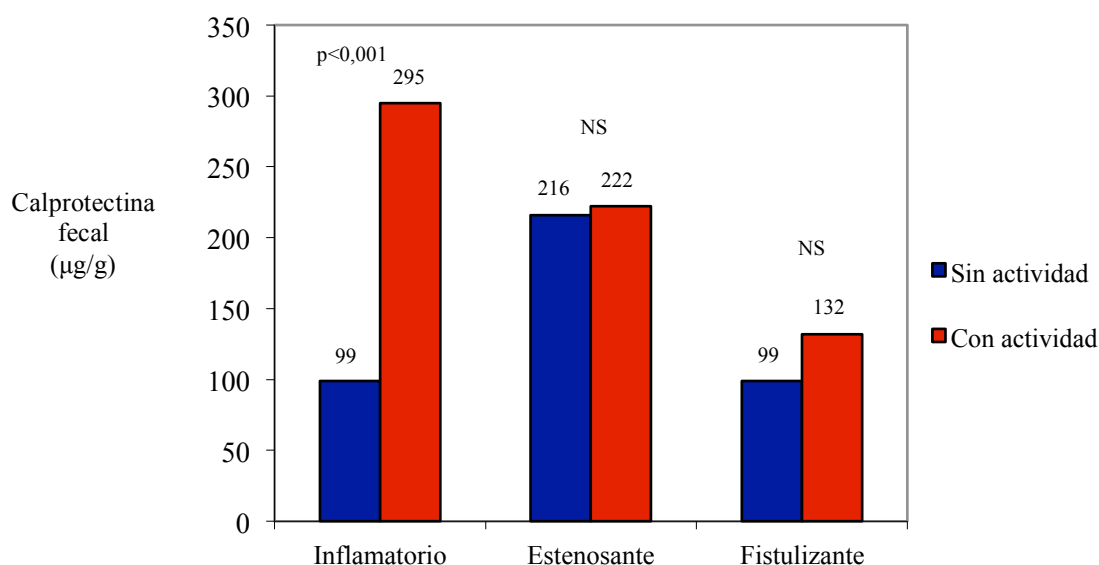
En las siguientes figuras se resumen los resultados obtenidos al analizar las medianas de los valores de calprotectina fecal según la actividad endoscópica teniendo en cuenta el fenotipo de la EC con la medición de rango bajo (Figura 5) y alto (Figura 6).

Figura 5. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo en función la actividad endoscópica según el fenotipo de la EC



NS: diferencias no estadísticamente significativas

Figura 6. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto en función la actividad endoscópica según el fenotipo de la EC



NS: diferencias no estadísticamente significativas

En el caso de los 33 pacientes con patrón inflamatorio, la calprotectina fecal fue más elevada en los pacientes con actividad, tanto en la medición de bajo ($29 \pm 54 \mu\text{g/g}$ vs. $139 \pm 222 \mu\text{g/g}$, $p < 0,01$) como en la de rango alto ($99 \pm 636 \mu\text{g/g}$ vs. $295 \pm 645 \mu\text{g/g}$, $p < 0,001$).

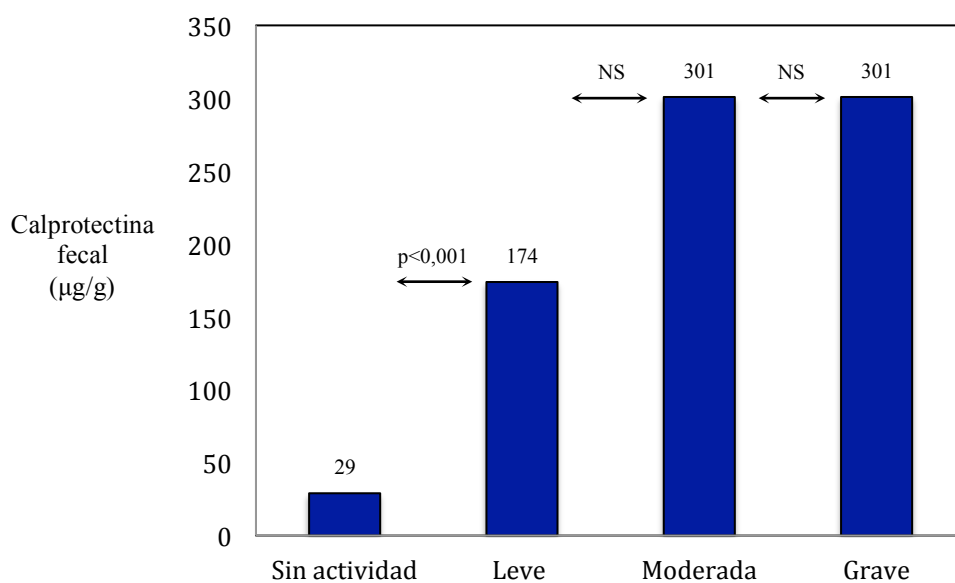
Por el contrario, tanto en los 7 pacientes con fenotipo estenosante como en los 12 con patrón fistulizante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de la calprotectina, ni en la medición de rango bajo (estenosante: $123 \pm 252 \mu\text{g/g}$ vs. $57 \pm 109 \mu\text{g/g}$; fistulizante: $29 \pm 0 \mu\text{g/g}$ vs. $37 \pm 272 \mu\text{g/g}$) ni en la de alto (estenosante: $216 \pm 111 \mu\text{g/g}$ vs. $222 \pm 359 \mu\text{g/g}$; fistulizante: $99 \pm 0 \mu\text{g/g}$ vs. $132 \pm 813 \mu\text{g/g}$).

5. Concentración de calprotectina fecal en función de la gravedad de la actividad endoscópica

Se analizaron los valores de calprotectina fecal según la gravedad de la actividad endoscópica en la CU según el subíndice de Mayo (Tabla 3) y en la EC según el índice SES-CD (Tabla 4).

A continuación se pueden observar los resultados de comparar los valores de la calprotectina fecal de rango bajo (Figura 7) y alto (Figura 8) en función de la gravedad de la actividad de la CU.

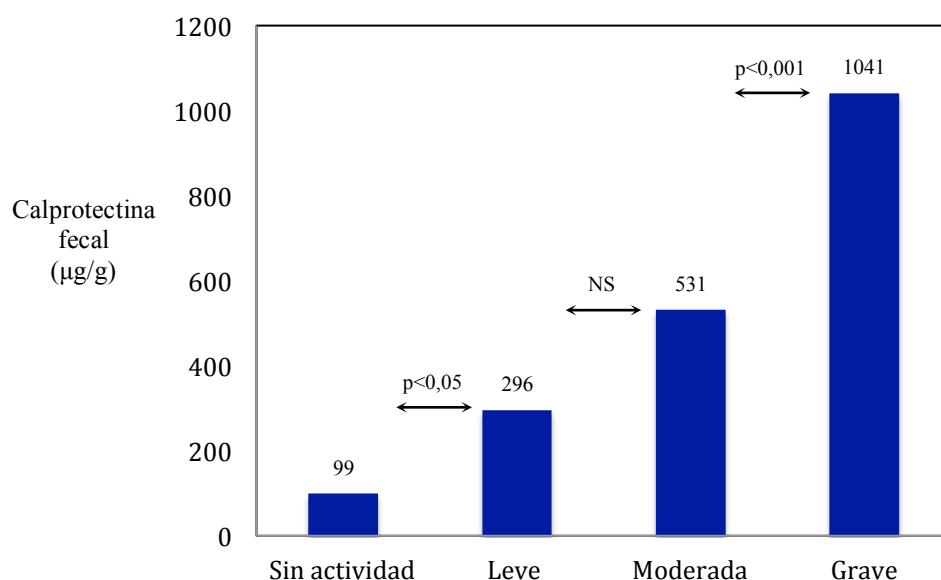
Figura 7. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la gravedad de la actividad endoscópica de la CU



NS: diferencias no estadísticamente significativas

La cuantificación de la calprotectina de rango bajo en los pacientes con CU fue significativamente menor en los pacientes sin actividad frente a los de actividad leve ($29 \pm 17 \mu\text{g/g}$ vs. $174 \pm 194 \mu\text{g/g}$, $p<0,001$). En cambio, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la actividad leve con la moderada ($174 \pm 194 \mu\text{g/g}$ vs. $301 \pm 272 \mu\text{g/g}$) ni en la moderada frente a la grave ($301 \pm 272 \mu\text{g/g}$ vs. $301 \pm 0 \mu\text{g/g}$).

Figura 8. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la gravedad de la actividad endoscópica de la CU



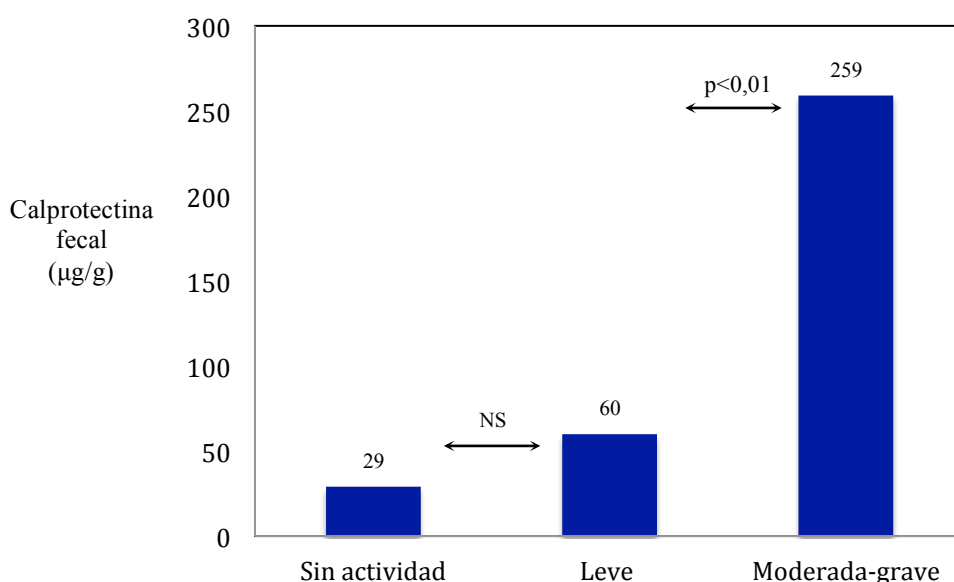
NS: diferencias no estadísticamente significativas

Al utilizar la calprotectina de rango alto, se evidenciaron diferencias entre la ausencia de actividad frente a la leve ($99 \pm 16 \mu\text{g/g}$ vs. $296 \pm 504 \mu\text{g/g}$, $p<0,05$) y entre la moderada frente a la grave ($531 \pm 512 \mu\text{g/g}$ vs. $1041 \pm 264 \mu\text{g/g}$, $p<0,001$). Sin embargo, no se lograron diferencias estadísticamente significativas al comparar la leve con la moderada ($296 \pm 504 \mu\text{g/g}$ vs. $531 \pm 512 \mu\text{g/g}$).

En los pacientes con EC se calcularon las diferencias de calprotectina entre los pacientes sin actividad, actividad leve y moderada-grave, ya que sólo disponíamos de un paciente con actividad grave según el índice SES-CD (Tabla 4).

En la siguientes figuras se muestran estos datos con la medición de rango bajo (Figura 9) y alto (Figura 10).

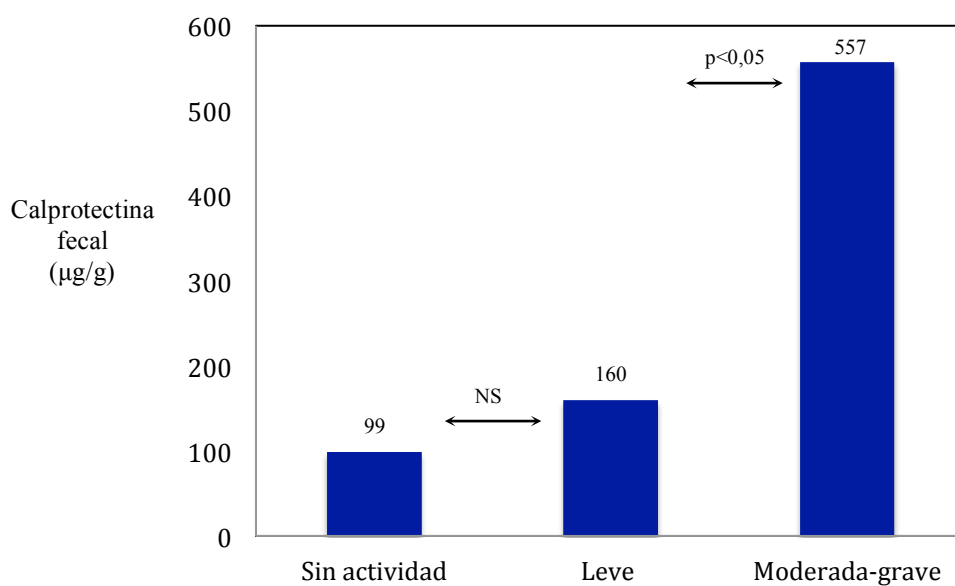
Figura 9. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango bajo según la gravedad de la actividad endoscópica de la EC



NS: diferencias no estadísticamente significativas

Con la medición de rango bajo, los pacientes con actividad leve presentaban niveles de calprotectina menores que los de actividad moderada-grave ($60 \pm 119 \mu\text{g/g}$ vs. $259 \pm 204 \mu\text{g/g}$, $p<0,01$). Por el contrario, al analizar los pacientes sin actividad frente a los que presentaban actividad leve, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($29 \pm 54 \mu\text{g/g}$ vs. $60 \pm 119 \mu\text{g/g}$).

Figura 10. Mediana de los valores de calprotectina fecal de rango alto según la gravedad de la actividad endoscópica de la EC



NS: diferencias no estadísticamente significativas

En consonancia con los resultados obtenidos con la medición de rango bajo, con la de rango alto se hallaron diferencias significativas entre los niveles de calprotectina fecal de los pacientes con actividad leve frente a la moderada-grave ($160 \pm 321 \mu\text{g/g}$ vs. $557 \pm 819 \mu\text{g/g}$, $p<0,05$), pero no entre la leve y los pacientes sin actividad ($160 \pm 321 \mu\text{g/g}$ vs. $99 \pm 37 \mu\text{g/g}$, $p=0,06$).

6. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para determinar la presencia de actividad endoscópica

Se calculó la exactitud diagnóstica de los distintos marcadores séricos y de la calprotectina fecal para estimar la existencia de actividad endoscópica en la EII, y en la CU y en la EC por separado, mediante curvas ROC. Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 8, 9 y 10.

Tabla 6. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la EII

MARCADOR	ABC	MEJOR P.C.	S (%)	E (%)	VPP(%)	VPN(%)
Calprotectina rango bajo	0,8	73 µg/g	73	77	79	72
Calprotectina rango alto	0,8	109 µg/g	75	75	78	74
PCR	0,6	0,35 mg/dl	42	75	33	24
Plaquetas	0,6	233.000/ml	60	45	55	50
Leucocitos	0,5	-	-	-	-	-
Albúmina	0,4	-	-	-	-	-

ABC: Área bajo la curva
 MEJOR P.C.: Mejor punto de corte
 S: Sensibilidad
 E: Especificidad
 VPP: Valor predictivo positivo
 VPN: Valor predictivo negativo

Tabla 7. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la CU

MARCADOR	ABC	MEJOR P.C.	S (%)	E (%)	VPP(%)	VPN(%)
Calprotectina rango bajo	0,9	50 µg/g	85	79	92	75
Calprotectina rango alto	0,9	102 µg/g	85	79	88	74
PCR	0,7	0,25 mg/dl	53	81	68	55
Plaquetas	0,7	233.000/ml	63	54	67	48
Leucocitos	0,5	-	-	-	-	-
Albúmina	0,4	-	-	-	-	-

ABC: Área bajo la curva
MEJOR P.C.: Mejor punto de corte
S: Sensibilidad
E: Especificidad
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo

Tabla 8. Exactitud de los marcadores biológicos para el diagnóstico de actividad endoscópica en la EC

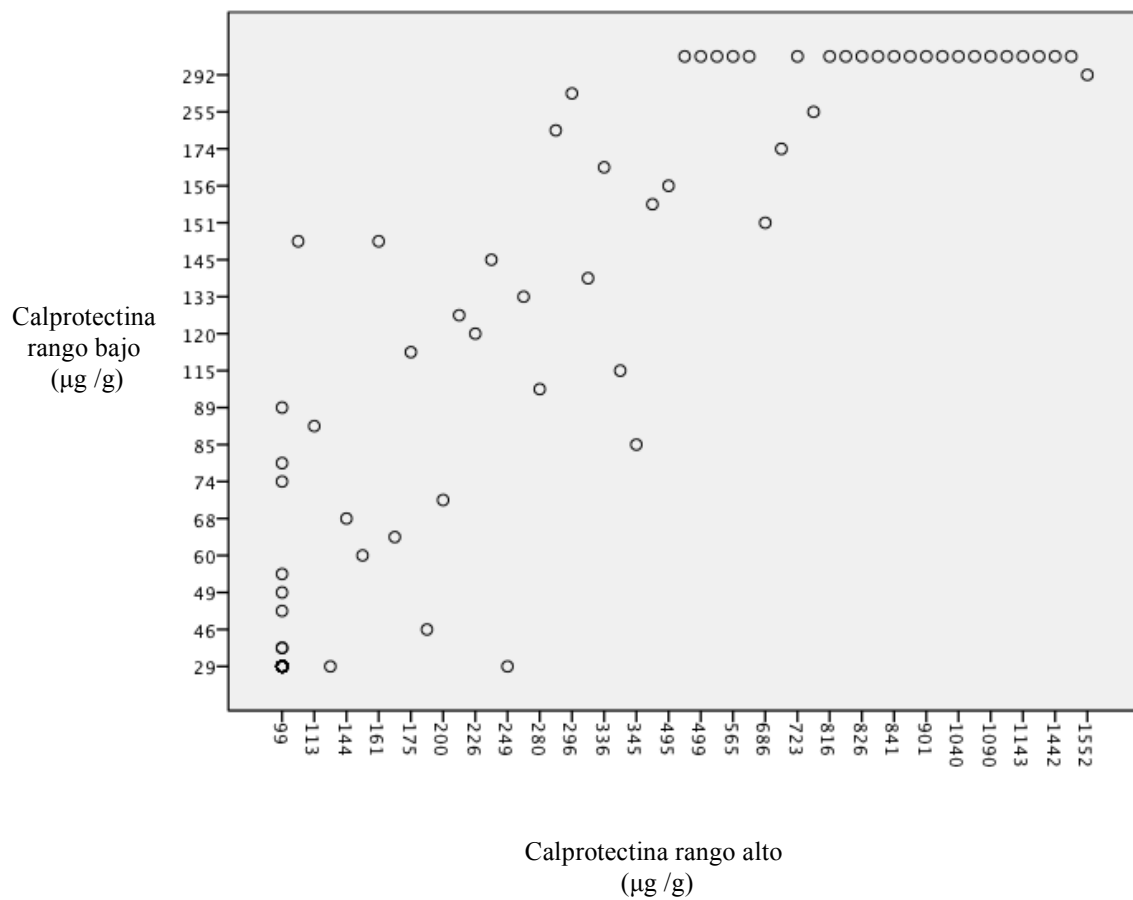
MARCADOR	ABC	MEJOR P.C.	S (%)	E (%)	VPP(%)	VPN(%)
Calprotectina rango bajo	0,7	54 µg/g	71	63	65	69
Calprotectina rango alto	0,7	122 µg/g	71	75	68	74
PCR	0,5	-	-	-	-	-
Plaquetas	0,5	-	-	-	-	-
Leucocitos	0,4	-	-	-	-	-
Albúmina	0,3	-	-	-	-	-

ABC: Área bajo la curva
MEJOR P.C.: Mejor punto de corte
S: Sensibilidad
E: Especificidad
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo

7. Correlación entre la medición de la calprotectina de rango bajo y alto

El coeficiente de correlación de Spearman entre la calprotectina de rango alto y la de rango bajo fue de 0,92 ($p < 0,01$). En el siguiente gráfico de puntos (Figura 11) se representa la correlación entre los resultados de calprotectina de rango bajo y alto.

Figura 11. Correlación entre los valores de la calprotectina de rango bajo y alto



V. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demuestran que la calprotectina fecal posee una elevada precisión para predecir la actividad endoscópica en los pacientes con EII, algo superior en la CU que en la EC.

La calprotectina ya ha sido estudiada anteriormente como marcador indirecto de la inflamación, sugiriéndose su utilidad para el diagnóstico diferencial entre patología orgánica y funcional del tracto digestivo, y como método de predicción de recidiva y recurrencia postquirúrgica de la EII^{1, 68-70, 78}. Sin embargo, la correlación de la calprotectina fecal con la actividad endoscópica constituye un aspecto mucho menos evaluado, y además existen pocos estudios sobre la calprotectina fecal en los que se tome a la actividad endoscópica como patrón oro para la evaluación de los pacientes con EII.

En consonancia con publicaciones anteriores, nuestro estudio ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la concentración de calprotectina fecal en función de la actividad endoscópica en pacientes con EII^{7, 41, 46-48, 66, 67}. Cabe destacar que estas diferencias se ven incrementadas cuando se realiza un subanálisis según el tipo de EII, observándose en la CU una mayor precisión que en la EC. Ya algunos autores habían descrito que, para predecir la recidiva, la calprotectina fecal presenta una mayor fiabilidad en la CU que en la EC^{41, 46, 47, 58, 79}. En cambio, otros defienden que no existen diferencias entre ambas enfermedades^{49, 50}. Esta mayor exactitud encontrada en la CU podría estar en relación con el hecho de que la calprotectina parece tener una mayor sensibilidad para detectar lesiones cólicas que ileales^{34, 42-45, 48, 60}. Además, al igual que en nuestra serie, en la EC se han hallado niveles

más elevados de calprotectina fecal en pacientes sin evidencia de actividad endoscópica, debido probablemente a la presencia de inflamación histológica y en otras localizaciones no visualizadas mediante ileocolonoscopía, lo que sugiere que la endoscopia puede infravalorar la actividad de la EC. También la naturaleza de la afectación de la enfermedad, transmural en la EC y mucosa en la CU, podría modificar la precisión de la calprotectina como marcador de la actividad inflamatoria.

En nuestro estudio, encontramos una clara tendencia a mayores concentraciones de calprotectina en pacientes con pancolitis en la CU y localización cólica en la EC, en consonancia con otros autores^{34, 41-43, 45, 48, 58, 79}. Sin embargo, no se logró alcanzar la significación estadística, probablemente por el reducido tamaño muestral resultante al estratificar a los pacientes según la localización de la actividad endoscópica. Nuestra investigación parece reforzar la idea de que niveles elevados de calprotectina fecal presentan una buena asociación con la actividad cólica e ileocólica, pero la sensibilidad disminuye cuando la localización es únicamente ileal o rectal. La utilidad de la calprotectina fecal en los pacientes con EC de afectación ileal es un tema controvertido, ya que, como hemos mencionado anteriormente, la mayoría de los trabajos refieren una menor fiabilidad de la calprotectina para detectar actividad endoscópica en el íleon. No obstante, trabajos recientes evidencian una buena correlación de la calprotectina fecal con la actividad en el intestino delgado visualizada mediante resonancia magnética y cápsula endoscópica^{51, 80, 81}.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la precisión diagnóstica de la calprotectina fecal en función del fenotipo de la EC (inflamatorio, estenosante o fistulizante). Al comparar en nuestro estudio la concentración de la calprotectina fecal

según la actividad endoscópica en función del fenotipo de la EC, observamos que únicamente en los pacientes con patrón inflamatorio se obtenían diferencias estadísticamente significativas. Esta mayor precisión en el fenotipo inflamatorio ya se había sugerido previamente^{34, 43, 49}. Probablemente, la menor sensibilidad de la calprotectina en los fenotipos estenosante y fistulizante se deba a una peor precisión diagnóstica cuando la afectación intestinal es transmural. En cambio, en una publicación reciente sobre la relación de la calprotectina fecal con la afectación endoscópica de la EC, la calprotectina parecía verse más influenciada por la profundidad de las lesiones y la longitud del tramo afectado que por la localización o el fenotipo de la enfermedad⁸².

Por otro lado, en el presente estudio se evaluó la utilidad de la calprotectina fecal para valorar la gravedad de la actividad endoscópica en la EII. En la CU, de acuerdo con estudios previos, la concentración de la calprotectina fecal se asoció de forma estrecha con la gravedad de las lesiones endoscópicas^{7, 46, 66, 67}. En nuestra serie de pacientes con CU, se encontraron diferencias significativas en los valores de calprotectina al comparar los pacientes sin actividad con los que mostraban actividad leve (sobre todo con la medición de rango bajo) y entre los que presentaban actividad endoscópica moderada con los de actividad grave (con la medición de rango alto). En los pacientes con EC también se evidenciaron diferencias en relación con la gravedad de la actividad, aunque de forma menos precisa que en la CU. Estas diferencias se objetivaron sobre todo al comparar los pacientes con actividad leve con los de moderada-grave (con ambas mediciones, de rango bajo y alto).

En estudios anteriores se ha comparado la capacidad de la calprotectina fecal frente a otros marcadores séricos de la inflamación tan frecuentemente utilizados en la práctica clínica habitual, como son la PCR o los leucocitos, para valorar la actividad endoscópica de los pacientes con EII. Cabe destacar los trabajos realizados por Schoepfer et al., que al igual que en nuestro estudio constataron que la calprotectina fecal tenía una mejor correlación con la actividad endoscópica que otros marcadores séricos^{7, 46, 67}.

En nuestra investigación, la calprotectina fecal mostró una elevada precisión diagnóstica para la determinación de actividad endoscópica en la EII, con resultados de sensibilidad y especificidad por encima del 70%. Al realizar un análisis por subtipo de EII, obtuvimos una mayor exactitud de la calprotectina en la CU, logrando una sensibilidad del 85%. Dentro de los marcadores séricos, solamente la PCR nos reveló una adecuada especificidad para la detección de actividad endoscópica en la EII, y más en concreto en la CU. Sin embargo, y de acuerdo con estudios previos, la sensibilidad de este parámetro fue muy limitada en la CU, por lo que un valor de PCR bajo no nos podría excluir la presencia de inflamación intestinal⁴⁷. Por otro lado, en la EC la PCR no mostró una adecuada precisión diagnóstica (ABC 0,5).

Al contrastar los trabajos previamente citados de Schoepfer et al. con el nuestro^{7, 46, 67}, en relación a la CU, para la calprotectina fecal obtuvimos valores algo inferiores de sensibilidad (85% vs. 93%), mejores de especificidad (79% vs. 71%) y similares de ABC (0,9 vs. 0,89). En relación con la exactitud de la PCR como marcador de la inflamación intestinal, constatamos resultados inferiores de sensibilidad (53% vs. 60%), más elevados de especificidad (81% vs. 67%) y semejantes de ABC (0,7 vs. 0,6). En

nuestra experiencia, la fiabilidad de los niveles de leucocitos fue insuficiente para la estimación de la actividad endoscópica (ABC 0,5); en cambio, en los estudios anteriormente mencionados se obtuvieron resultados ligeramente superiores (sensibilidad 59%, especificidad 62% y ABC 0,6). En el caso de la EC, la calprotectina mostró en nuestro trabajo valores algo inferiores de sensibilidad (71% vs. 89%) y especificidad (63% vs. 72%) pero similares en ABC (0,7 vs. 0,8). Para la EC, en ambos estudios, ni la PCR (ABC 0,5 vs. 0,6) ni los niveles de leucocitos (ABC 0,4 vs. 0,5) mostraron una adecuada asociación con la actividad endoscópica.

En un metanálisis reciente de Mosli et al en el que se analizaron 19 estudios y 2.499 pacientes, se evaluó la utilidad de la calprotectina fecal para la detección de la actividad endoscópica en pacientes con EII⁴⁷. Comparándolo con nuestro estudio, en relación al empleo de la calprotectina fecal para el diagnóstico de lesiones endoscópicas en la EII, obtuvimos resultados semejantes de especificidad (77% vs. 73%), inferiores en sensibilidad (75% vs. 88%) y similares de ABC (0,8 vs. 0,89). Analizando por tipo de EII, en la CU nuestros resultados mostraron datos en la línea de estudios anteriores en lo que respecta a sensibilidad (85% vs. 88%), especificidad (79% vs. 79%) y ABC (0,9 vs. 0,9). En la EC constatamos una discreta mayor especificidad (75% vs. 67%) y menor sensibilidad (71% vs. 87%) y ABC (0,7 vs. 0,85).

Para la determinación de la calprotectina fecal en nuestro estudio se utilizaron dos pruebas, una de rango bajo y otra de rango alto. Teóricamente, la de menor rango estaría indicada en el diagnóstico diferencial entre enfermedad intestinal orgánica y funcional. Por otro lado, se ha sugerido que la de mayor rango se relacionaría con una

mayor especificidad para el diagnóstico de recidivas en pacientes con EII, aunque no existen puntos de corte claramente establecidos^{8, 47, 76}.

En nuestra serie, al evaluar los resultados con ambas pruebas, se objetivó una estrecha correlación entre ellas (coeficiente de correlación de Spearman 0,92; $p < 0,01$). Por tanto, parece que estos dos tests obtienen resultados superponibles y únicamente se diferencian en que se realizan con distintas diluciones. Por un lado, la de rango bajo muestra una mayor amplitud de valores en mediciones inferiores de calprotectina (30-300 $\mu\text{g/g}$) mientras que la de rango alto lo hace en cuantificaciones más elevadas (100-1800 $\mu\text{g/g}$). En consecuencia, en nuestro estudio hemos observado una mayor precisión de la medición de rango bajo sobre todo en la estratificación por gravedad de las lesiones endoscópicas entre los pacientes sin actividad y los que presentaban actividad leve. Por el contrario, la calprotectina de rango alto, al incluir un espectro de valores más amplio, nos ha proporcionado más información en aquellos pacientes con mayor gravedad de las lesiones endoscópicas y valores de calprotectina más elevados.

En el metanálisis de Mosli et al y en el estudio de coste-efectividad de Yang et al se propone el punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ para predecir la presencia de actividad endoscópica en pacientes sintomáticos, que es similar al mejor punto de corte calculado en nuestro estudio para la calprotectina de rango bajo (EII: 73 $\mu\text{g/g}$, CU: 50 $\mu\text{g/g}$, EC: 54 $\mu\text{g/g}$)^{47, 71}. Por otra parte, un estudio reciente realizado con 126 pacientes con EII con actividad endoscópica propone un punto de corte de 100 $\mu\text{g/g}$, cercano al que nosotros sugerimos en nuestro estudio para la calprotectina con la medición de rango alto (EII: 109 $\mu\text{g/g}$, CU: 102 $\mu\text{g/g}$, EC: 122 $\mu\text{g/g}$)⁴⁸. Sin embargo, existe bastante discrepancia en los estudios al respecto, ya que por ejemplo, en un metanálisis anterior

de Lin et al, el punto de corte considerado en pacientes que se encontraban en remisión clínica fue de 250 $\mu\text{g/g}$ ⁸³. Esto puede deberse a que sólo una minoría de las publicaciones utiliza la endoscopia como referencia para la evaluación de la actividad de los pacientes con EII⁴⁷. En relación a este tema, es reseñable un estudio aleatorizado que demostró la escasa correlación que existía al comparar la concentración de calprotectina fecal en pacientes con EII en remisión clínica frente a pacientes en remisión endoscópica⁸⁴. Por todo ello, para proponer un adecuado punto de corte de la calprotectina fecal se debería tomar como referencia su correlación con la endoscopia (que, como es bien sabido, es el patrón oro para la valoración de la actividad inflamatoria en los pacientes con EII) y no con la clínica, como se ha hecho hasta ahora en la mayoría de los estudios.

A cerca de la utilización de determinados puntos de corte, se ha sugerido escoger diferentes valores según el escenario clínico en el que nos encontremos. Por ejemplo, se recomienda utilizar un punto de corte de 40-50 $\mu\text{g/g}$ para diferenciar patología funcional de EII y aumentar estos valores para el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados de EII (para calcular la actividad endoscópica en torno a 50-70 $\mu\text{g/g}$, para predecir la recurrencia postquirúrgica alrededor de 100 $\mu\text{g/g}$ y para estimar el riesgo de recaída entre 100-200 $\mu\text{g/g}$)^{47, 58, 71, 79, 85-87}. Pero además de la utilización de diferentes puntos de corte, lo que realmente resultaría adecuado para una correcta evaluación de los pacientes con EII, sería tomar en cuenta la variación individual de los niveles de la calprotectina en el seguimiento del paciente a lo largo del tiempo, más que los valores absolutos de las determinaciones puntuales.

Desde el punto de vista de la aplicabilidad en la práctica clínica, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, la calprotectina fecal demostraría en determinados escenarios clínicos una elevada correlación con la actividad endoscópica, por lo que la realización de la endoscopia podría ser evitada^{16, 88}.

Por ejemplo, ante un valor de calprotectina alto en un paciente con una probabilidad *pretest* alta de presentar actividad endoscópica (presencia de clínica compatible o alteración de otros marcadores séricos), se podría predecir con una elevada probabilidad la existencia de actividad endoscópica, por lo que no sería necesaria la realización de una endoscopia. De la misma manera, ante un paciente con una probabilidad *pretest* reducida y una calprotectina fecal baja, la realización de una prueba endoscópica también se podría obviar, debido al elevado valor predictivo negativo de la calprotectina fecal cuando la probabilidad de hallar patología orgánica es baja. En cambio, ante una probabilidad *pretest* elevada y un valor de calprotectina bajo (o, al contrario, una baja probabilidad *pretest* con niveles de calprotectina aumentados), al existir discordancia entre lo esperado y lo hallado en la medición de la calprotectina, probablemente se deberían realizar estudios endoscópicos⁴⁷.

En general, se sugiere que la mejor opción para estimar la existencia de actividad endoscópica en pacientes con EI es sería una combinación de diversos marcadores inflamatorios biológicos. Por ejemplo, en un subanálisis del estudio STORI, se proponía que una combinación de valores de calprotectina fecal ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ junto con una PCR ≤ 5 mg/L podía predecir la ausencia de actividad endoscópica con una sensibilidad y especificidad en torno al 70%^{17, 89}.

En cuanto a las limitaciones que presenta nuestro estudio, aunque incluyó un considerable número de pacientes, la clasificación de los pacientes en grupos (en función del tipo, localización, fenotipo y gravedad de la EII) nos ha condicionado un tamaño muestral insuficiente en algunas de estas comparaciones. Todo ello podría justificar que no se hayan alcanzado en ocasiones diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que las diferencias clínicas hubieran sido relevantes. Por otra parte, el hecho de que se haya realizado una única determinación de calprotectina no nos ha permitido estudiar la posible evolución de los valores de este marcador fecal en el tiempo y sus posibles variaciones intraindividuales.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de tomar en cuenta la actividad endoscópica de la EII, ya que hasta el momento escasos trabajos habían comparado la calprotectina fecal con la endoscopia. De esta forma, hemos evaluado a la calprotectina fecal como marcador de la inflamación frente al patrón oro en la determinación de la actividad de la EII. Así mismo hemos reforzado la idea de que la calprotectina fecal presenta una mayor fiabilidad en la CU que en la EC y en localización cólica. Otra fortaleza de este estudio es el haber analizado el fenotipo de los pacientes con EC, un tema muy poco considerado hasta el momento. Todo ello nos permite apoyar la utilidad de la calprotectina en la práctica clínica habitual en el seguimiento y valoración de los pacientes con EII.

VI. CONCLUSIONES

1. La calprotectina fecal predice con una alta fiabilidad (mayor que la de otros marcadores séricos ampliamente utilizados) la existencia de actividad endoscópica en los pacientes con EII.
2. La capacidad de la calprotectina fecal para estimar la actividad endoscópica es mayor en la CU que en la EC.
3. La concentración de calprotectina fecal parece correlacionarse más estrechamente con la actividad endoscópica en la pancolitis en la CU y en la localización cólica en la EC.
4. La calprotectina fecal muestra una mayor exactitud para la evaluación de la actividad endoscópica en la EC con patrón inflamatorio en comparación con los otros fenotipos (estenosante y fistulizante).
5. La calprotectina fecal permite predecir la gravedad de las lesiones endoscópicas de los pacientes con EII, de forma algo más precisa en el caso de la CU que en la EC.
6. Existe una buena correlación entre la medición de la calprotectina de rango bajo y alto.
7. En base a los resultados de nuestro estudio, proponemos un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ para la calprotectina de rango bajo y de 100 $\mu\text{g/g}$ para la de rango alto, para predecir la presencia de actividad endoscópica en los pacientes con EII.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 56-66.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-15.
3. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
5. Baars JE, Nuij VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1634-1640.
6. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. What predicts mucosal inflammation in Crohn's disease patients? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1567-1572.
7. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-169.
8. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-534.
9. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129.
10. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359-367.
11. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1817-1826 e1812.
12. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
13. Burri E, Beglinger C, Lehmann FS. Monitoring of therapy for inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1: 1-5.
14. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
15. Otten CM, Kok L, Witteman BJ, Baumgarten R, Kampman E, Moons KG, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1275-1280.
16. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
17. Benitez JM, Garcia-Sanchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 203-209.
18. Bjerke K, Halstensen TS, Jahnsen F, Pulford K, Brandtzaeg P. Distribution of macrophages and granulocytes expressing L1 protein (calprotectin) in human

- Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes. *Gut* 1993; 34: 1357-1363.
19. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 675-681.
 20. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 63-68.
 21. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 450-460.
 22. Garcia Sanchez Mdel V, Gonzalez R, Iglesias Flores E, Gomez Camacho F, Casais Juanena L, Cerezo Ruiz A, et al. [Diagnostic value of fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 41-46.
 23. Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Schjonsby H, Aadland E, Nygaard K, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1073-1076.
 24. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431.
 25. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 312-324.
 26. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999; 45: 362-366.
 27. Lundberg JO, Hellstrom PM, Fagerhol MK, Weitzberg E, Roseth AG. Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 96-102.
 28. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 9-15.
 29. Moum B, Jahnsen J, Bernklev T. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1091-1092.
 30. Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 26-32.
 31. Kristensen V, Malmstrom GH, Skar V, Roseth A, Moum B. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure. *Scand J Gastroenterol* 2015: 1-8.
 32. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 483-495.
 33. Wang S, Wang Z, Shi H, Heng L, Juan W, Yuan B, et al. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res* 2013; 41: 1357-1361.
 34. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368.

35. Licata A, Randazzo C, Cappello M, Calvaruso V, Butera G, Florena AM, et al. Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 504-508.
36. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 573-574; author reply 574.
37. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 567-574.
38. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schafer V, Shastri S, Weindel M, et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008; 121: 1099-1106.
39. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803-813.
40. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcoren Z, Ozen H, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 503-508.
41. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 742-756.
42. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429-437.
43. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1221-1229.
44. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-1398.
45. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-1899.
46. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1851-1858.
47. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820.
48. Kwapisz L, Mosli M, Chande N, Yan B, Beaton M, Micsko J, et al. Rapid fecal calprotectin testing to assess for endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: A diagnostic cohort study. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 360-366.

49. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 642-647.
50. Schroder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1035-1042.
51. Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, Arnott ID, Plevris JN. Fecal calprotectin: a selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 561-566.
52. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 673-678.
53. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 557-562.
54. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70 e65; quiz e31.
55. af Bjorkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Farkkila M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 528-537.
56. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2111-2117.
57. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut* 2013; 62: 1806-1816.
58. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-1198.
59. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, Liakos S, McCabe R, Shafran I, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1887-1893 e1883.
60. Lobaton T, Lopez-Garcia A, Rodriguez-Moranta F, Ruiz A, Rodriguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e641-651.
61. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
62. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2131-2136.

63. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619-1635.
64. Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S53-65.
65. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818.
66. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224.
67. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 332-341.
68. Stidham RW, Higgins PD. Value of mucosal assessment and biomarkers in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 285-291.
69. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1438-1443.
70. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-1224.
71. Yang Z, Clark N, Park KT. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 253-262 e252.
72. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629.
73. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512.
74. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963.
75. Domenech E, Manosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabre E, Pinol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 508-513.
76. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 450-455.
77. Kleinbaum D KM. Logistic Regression. A Self-Learning Text. . New York: Springer; 2010.
78. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-1020.

79. Garcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, Gonzalez-Galilea A, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010; 4: 144-152.
80. Zippi M, Al Ansari N, Siliquini F, Severi C, Kagarmanova A, Maffia C, et al. Correlation between faecal calprotectin and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of inflammatory pattern in Crohn's disease. *Clin Ter* 2010; 161: e53-56.
81. Cerrillo E, Beltran B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, et al. Fecal Calprotectin in Ileal Crohn's Disease: Relationship with Magnetic Resonance Enterography and a Pathology Score. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1572-1579.
82. Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, Boucher AL, Pereira B, Bommelaer G, et al. Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015.
83. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1407-1415.
84. Sandborn W PJ, Zhang H, Yu D, Niezychowski W et al. Tu1109 evaluation of the relationship between fecal calprotectin concentrations and clinical and endoscopic outcome measures in a phase 2 study of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 144 (5): S-764.
85. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 865-872.
86. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-454.
87. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947 e931.
88. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13557.
89. Lemann M CJ-F, Grimaud J-C. Fecal calprotectin and high sensitivity c-reactive protein levels to predict mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the STORI study. *Gut* 2010; 59 Suppl III: A80.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado.

***CAPACIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL PARA LA PREDICCIÓN DE
LA PRESENCIA DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.***

Nombre del paciente

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características
y el motivo del estudio, por el Dr.....

Por favor marque las siguientes casillas si está de acuerdo con su contenido:

☐ He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además,
se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para
tomar mi decisión.

☐ Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi
consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en
mis cuidados médicos futuros.

☐ Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos,
que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma
anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador:

El paciente:

(Firma)

(Firma)

Fecha:

Fecha: